

Литература

1. Teplyakov A.I., Preschepova A.V., Kruchinsky N.G., et al. 2000. Cytokines and soluble cell adhesion molecules: possible markers of inflammatory response in atherosclerosis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 902:320-323.
2. Teplyakov A.I., Pyschepova A.V., Chegerova T.I. 2001. Chromatin image analysis provides new evidence of the relation of lymphocytes to cytokines and sCAM in the inflammatory nature of atherosclerosis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 947:377-381.
3. Ostapenko V.E., Prischepova A.V., Ostapenko S. M., et al. 1997. Use of computer TV morphodensitometry to study epigenetic changes in blood lymphocytes from children affected by low-dose irradiation. Stem Cells. 15:103-109.

ОСОБЫЕ ДОЛГОЖИВУЩИЕ КЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ В ЭНДОТЕЛИИ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ЗАДЕРЖАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ МАЛЫХ ДОЗАХ РАДИАЦИИ

Федорцова Р.Ф., Степанов Р.П., Бычкова И.Б.

***Всероссийский центр экспертной и радиационной медицины МЧС
России, Институт экспериментальной медицины РАМН,
Санкт-Петербург***

Objective: An attempt is made to substantiate experimentally the pathophysiological mechanism of disturbs in relatively radioresistant tissues (myocardial capillary endothelium of rats) after an X-ray irradiation at low doses comparable with doses to liquidators of the Chernobyl accident. Long-term monitoring of non-viable cells in capillary endothelium after low radiation. An analysis of results for the development of long term pathology of vessels.

Material and Methods: Capillary endothelium of rats' myocardium was studied via electronic microscope. The male rats were subjected to the general low dose X-irradiation of 0.5 Gy and, for a comparison, in higher doses of 2.25 and 4.5 Gy. Studies were conducted during 12-18 months. An exist of endothelium cells with necrosis signs was accounted.

Results: Irradiation of rats in low and higher doses cause marked (up to 7 times) increase of cell lethality in the population of vessel. It has been found that the X-radiation at dose of 0.5 Gy induces in rat myocardial capillary endothelial cells long-living potential alteration in a form of an increase in the yield of cells with different signs of cytoplasmic damages. The revealed effect does not depend on the dose ranging from 0.5 to 4.5 Gy and appears during the most life span of rats

and appeared independently of mitosis. Destruction was initially localized in cytoplasm structure. Dynamic observations have shown the absence of reparative changes in the damaged cells.

Against common for endothelium cells extremely low proliferation activity, persistent lethal effects caused the development of significant depopulation of endothelium line.

Conclusion: Low dose irradiation of 0.5 Gy in the capillary endothelium of rats' myocardium persist dose-independent increase of cell lethality. It is suggested that the detected changes might play a significant role in development of remote vessel pathology after low-dose irradiation (including after-accident situation).

После аварии на ЧАЭС стали накапливаться эпидемиологические данные об отдаленных детерминированных (тканевых, органных и организменных) нарушениях у лиц, получивших низкодозовые нагрузки. Эти данные часто являются предметом научных дискуссий, поскольку они не могут быть объяснены с позиций классической радиационной генетики. Радиационные эффекты, связанные с повреждением генетического аппарата, при малых дозах радиации возникают в незначительном количестве и не могут, тем самым, приводить к данной патологии. Однако в многолетних исследованиях Бычковой и сотрудниками (1965-1990) на различных одноклеточных организмах была открыта и изучена реакция особого тепа, которая могла бы участвовать в патогенезе детерминированных последствий низкодозового облучения [1]. Это массовый, происходящий по триггерному механизму (все или ничего) переход клеток популяции в стабильное альтернативное состояние, проявляющееся в устойчивом повышении вероятности повреждения и гибели клеток по сравнению с фоном. Аналогичная форма реагирования позже была выявлена на клетках разных тканей млекопитающих. Особенно детально в этом отношении изучен эндотелий сосудов, дисфункция которого имеет существенное значение в патогенезе отдаленной радиационной патологии.

Материал и методы

Электронно-микроскопически исследовали эндотелий капилляров миокарда крыс исходной массой 120-150г после тотального облучения животных рентгеновскими лучами в дозах 0.5, 0.25 и 4.5 Гр. Исследование проводилось на протяжении 12-18 месяцев. Параллельно с облученными крысами исследовались интактные. Использовался стандартный метод подготовки материала [2]. Брили по 4-8 порций из разных участков миокарда у животных, декапитированных после предварительной наркотизации. Из каждой порции приготавливали срезы, на которых анализировали все сечения капилляров и исследовали ультраструктуру

всех выстилающих из эндотелиоцитов. Чаще всего количество клеток было более 100. Для каждого животного определяли процентное содержание эндотелиоцитов, которые, судя по данным электронной микроскопии, можно оценить как нежизнеспособные с признаками некроза (генерализованной деструкции органоидов, повреждением плазмолеммы и разрушением ядерных структур). Будут представлены данные об общем содержании таких клеток у каждого из животных, на каждой из временных точек. Материал исследовали «слепым» методом.

Результаты и обсуждение

Гибель клеток в эндотелии интактных животных.

Исследования показали, что у интактных крыс относительно редко встречаются нежизнеспособные клетки. У значительной части их вообще не наблюдали. Возрастных изменений по данному показателю не регистрировали. Средняя частота встречаемости нежизнеспособных клеток для контрольных крыс за весь срок наблюдения (18 мес) со средней квадратической ошибкой составила 0.33 ± 0.1 .

Действие облучения в дозах 0.5, 2.25 и 4.5 Гр.

Облучение в дозе 0.5 Гр резко повышает частоту встречаемости нежизнеспособных клеток по сравнению с фоном. Средняя частота встречаемости нежизнеспособных клеток у всех подопытных животных за весь срок наблюдения составила 2.2 ± 0.3 . Это значительно (примерно в 7 раз) превышает соответствующую величину в контроле. Таким образом, можно утверждать, что облучение в дозе 0.5 Гр вызывает в эндотелии капилляров миокарда крысы достаточно серьезные нарушения.

Очень похожие изменения имелись после облучения в дозах 2.25 и 4.5 Гр (2.9 ± 0.5 или 2.37 ± 0.2) соответственно. При всех дозах облучения эффект возникает уже в ранние сроки после воздействия, персистирует на протяжении длительного времени и в использованном диапазоне доз не зависит от величины дозы радиации.

Выводы о раннем возникновении эффекта, его персистировании и дозо-независимости были сделаны и в предыдущих исследованиях при оценке частоты встречаемости эндотелиоцитов с менее тяжелой патологией (3).

Важно иметь ввиду, что нежизнеспособные клетки с тяжелой ультраструктурной патологией подвергаются десквамации и элиминируются (2). Это позволяет говорить о том, что на протяжении многих месяцев такие клетки систематически появляются de novo. Данная ситуация возможна лишь тогда, когда примененные воздействия индуцируют в клеточных популяциях массовые долгоживущие изменения, которые проявляются в большей предрасположенности клеток к гибели. Повышение частоты встречаемости нежизнеспособных клеток наблюдали на фоне свойственной эндотелию сосудов очень низкой митотической

активности.

Описанные изменения по своей феноменологии принципиально отличаются от традиционно изучаемых. В то же время некоторые черты этой необычной феноменологии роднят данные эффекты с феноменом стабильного повышения частоты гибели клеток, обнаруженном на разных одноклеточных организмах, что позволяет думать о широкой распространенности реакций такого рода.

В практическом отношении важно знать, как отражаются описанные нами изменения на состоянии эндотелиальной ткани, прежде всего на ее клеточности. Кажется логичным, что персистирование эффекта и низкая пролиферативная активность эндотелиальных клеток должны приводить к постепенному опустошению эндотелиальной выстилки. Действительно, исследования показали, что в облученном эндотелии капилляров миокарда крысы при использованных нами дозах (в том числе 0.5 Гр) в местах десквамации погибших клеток систематически появляются дефектные промежутки между эндотелиальными клетками (при сохранении неклеточного слоя капилляра). Эти «дырчатые» участки ликвидируются за счет увеличения расплывания соседних неповрежденных клеток, что приводит к истончению этих участков эндотелия. Число истонченных участков со временем растет (2).

Таким образом, имеются основания считать, что изучаемый эффект приводит к постепенной депопуляции эндотелиальной выстилки сосудов. Это можно сопоставить с появлением в отдаленные сроки после облучения в относительно малых дозах разнообразных нарушений микроциркуляции (разрывы стенок капилляров с микроизлияниями, образование микротромбов, нарушение кровотока в отдельных участках капиллярной сети, сокращение ее плотности). Тем самым появляются определенные обоснования клиническим наблюдениям о повышении риска развития сосудистой патологии в отдаленные сроки после облучения в малых дозах.

Литература

1. Бычовская И.Б. Проблема отдаленной радиационной гибели клеток. М.: Энергоатомиздат. – 1986. – С.158.
2. Воробьев Е.И., Степанов Р.П. Ионизирующая радиация и кровеносные сосуды. М.: Энергоатомиздат. – 1985. – С.124.
3. Бычовская И.Б., Степанов Р.П., Антонов П.В., Федорцева Р.Ф. Детерминированные последствия действия излучения в малых дозах. Особые долгоживущие клеточные эффекты в эндотелии кровеносных сосудов // Мед. радиол. и радиац. безопасность. - 2000 – Т.41, №1, С.26-35.